

<https://helda.helsinki.fi>

Merkelinsolukarsinooma - mitä uutta?

Sahi, Helka

2017

Sahi , H , Böhling , T & Koljonen , V 2017 , ' Merkelinsolukarsinooma - mitä uutta? ' ,
Duodecim , Vuosikerta. 133 , Nro 24 , Sivut 2365-2371 . <
<http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14086> >

<http://hdl.handle.net/10138/298192>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Helka Sahi, Tom Böhling ja Virve Koljonen

Merkelinsolukarsinooma – mitä uutta?

Merkelinsolukarsinooma on harvinainen neuroendokriininen ihosyöpä, joka tunnistettiin 1970-luvulla. Sen ilmaantuvuus on lisääntynyt huomattavasti viime vuosikymmenten aikana – syinä pidetään lisääntyntä tietoisuutta ja diagnostiikan kehitystä. Syövän ylliedustus immunosuppressoiduilla potilailla johti Merkelin solun polyoomaviruksen tunnistamiseen vuonna 2008. Viruksen kausaalinen rooli syövän onkogeneesissa on yleisesti hyväksytty, ja se on viimeisin tunnistettu syöpävirus. Viruksen löytymistä seurannut tutkimusinnostus on johtanut syövän syntymekanismien ja käyttäytymisen tuntemuksen huimaan kasvuun. Merkelinsolukarsinooman taudinkulku on melanoomaakin aggressiivisempi. Syövän harvinaisuus on hankaloittanut yhtenäisten hoitolinjojen luomista, ja monelta osin taudin seurannan ja hoidon osalta kaivataan vielä tarkempaa tietoa hoitojen ennustevaikutuksesta. Viime vuosina merkelinsolukarsinooman hoidossa on saavutettu merkittäviä virstanpylväitä. Vuonna 2010 levinneisyysluokitteluun sisällytettiin vartijajamisolmuketutkimus. Vuonna 2015 julkaistiin ensimmäinen eurooppalainen hoitosuositus, ja keväällä 2017 FDA hyväksyi PD-L1:n estäjän avelumabin etäpesäkkeisen merkelinsolukarsinooman hoitoon.

Eponymillä merkelinsolukarsinooma (MSK) tarkoitetaan harvinaista, aggressiivisesti käyttäytyvää neuroendokriinistä ihosyöpää, joka kuvattiin ensikertaa vuonna 1972 (1). MSK-nimi juontuu Merkelin mekanoreseptorisoluista, jotka sijaitsevat orvaskeden tyvikerroksessa. Soluissa havaitaan elektronimikroskoopilla neuroendokriinisiä vesikkeleitä, joiden löytyminen MSK:n kasvainsoluista johdatti ajatukset Merkelin soluun syövän alkusoluna. Nykyisen tietämyksen valossa MSK saa alkunsa primitiivisistä pluripotentista eli erittäin monikykyisistä epidermaalisista kantasoluista (2) tai prekursorisesta imusolusta (3). Suuri osa MSK-kasvaimista ilmentää varhaisen B-solulinjan merkkiaineita kuten TdT:tä (terminaalinen deoksynukleotidyylitransferaasi) ja PAX5:tä (4,5). Huolimatta melko vahvasta todistusaineistosta, tätä hypoteesia ei ole vielä todistettu oikeaksi tai vääräksi.

Yleisistä ihosyöville altistavista tekijöistä UV-säteilyä pidettiin aiemmin MSK:n tärkeimpänä riskitekijänä. Tiedon kertyessä huomio kiinnitettiin immunosuppressoitujen potilaiden poikkeavan suureen sairastumisriskiin (6,7). Havainto johti jatkotutkimuksiin, ja vuonna 2008

professori Moore ryhmineen Pittsburghista löysi aiemmin tuntemattoman polyoomaviruksen syöpäsolujen perimäaineksesta (8). Virus nimettiin Merkelin solun polyoomavirukseksi (MPV), ja se on uusi yleisesti kausaaliseksi hyväksytty syöpävirus. Suoraa kausaalista roolia tukevat muun muassa MPV:n klonaalinen integraatio samaan kohtaan primaarikasvaimen ja etäpesäkkeiden kohdesolujen perimäaineksesta, sekä onkogeneesia edeltävät viruksen tyyppimutaatiot (8).

MSK-kasvaimista noin 80 % on MPV-positiivisia (9). Immuunipuutteisilla potilailla viruspositiivisten kasvainten osuus on tätäkin suurempi. Viruspositiiviset ja -negatiiviset syövät poikkeavat toisistaan niin solubiologisesti kuin taudinkulultaan. Solubiologisia eroavaisuuksia ovat retinoblastoomaproteiinin lisääntynyt ilmeneminen MPV-positiivisissa kasvaimissa ja TP53-geenin mutatoituminen MPV-negatiivisissa kasvaimissa (10). Yleisesti ottaen vaikuttaa siltä, että virusnegatiiviset kasvaimet ovat genomiltaan epävakaita kuin viruspositiiviset kasvaimet (11). Viruspositiivisuus liittyy parempaan ennusteeseen ja keski-vertoa pienempään kasvainkoko (9).

TAULUKKO. American Joint Committee on Cancer (AJCC) luokittelu ja selviäminen.

	Koko, läpimitta	Nodaaliset imusolmuke-etäpesäkkeet	Etäpesäkkeet imusolmukealueen ulkopuolella	Viisivuotis-selviäminen (%)
Levinneisyysaste 0 Tis NO M0		ei levinnyt imusolmukkeisiin	ei etäpesäkkeitä	
Levinneisyysaste 1A T1 pN0 M0	≤ 2 cm	vartijaimusolmuketutkimus negatiivinen	ei etäpesäkkeitä	90
Levinneisyysaste 1B T1 cN0 M0	≤ 2 cm	kliinisessä tutkimuksessa ei levinnyt imusolmukkeisiin	ei etäpesäkkeitä	70
Levinneisyysaste 1IA T2/T3 pN0 M0	> 2 cm	vartijaimusolmuketutkimus negatiivinen	ei etäpesäkkeitä	68
Levinneisyysaste 1IB T2/T3 cN0 M0	> 2 cm	kliinisessä tutkimuksessa ei levinnyt imusolmukkeisiin	ei etäpesäkkeitä	50
Levinneisyysaste 1IC T4 NO M0	kaikki koot	ei levinnyt imusolmukkeisiin	ei etäpesäkkeitä	48
Levinneisyysaste 1IIA Mikä tahansa T N1a M0	kaikki koot	positiivinen vartijaimusolmuke	ei etäpesäkkeitä	40
Levinneisyysaste 1IIB Mikä tahansa T N1b/N2 M0	kaikki koot	positiivinen vartijaimusolmuke / kliininen metastasointi	ei etäpesäkkeitä	30
Levinneisyysaste IV Mikä tahansa T, mikä tahansa N M1	kaikki koot		etäpesäkkeitä	20

T = kasvain, N = nodaalinen imusolmuke, M = etäpesäkkeet

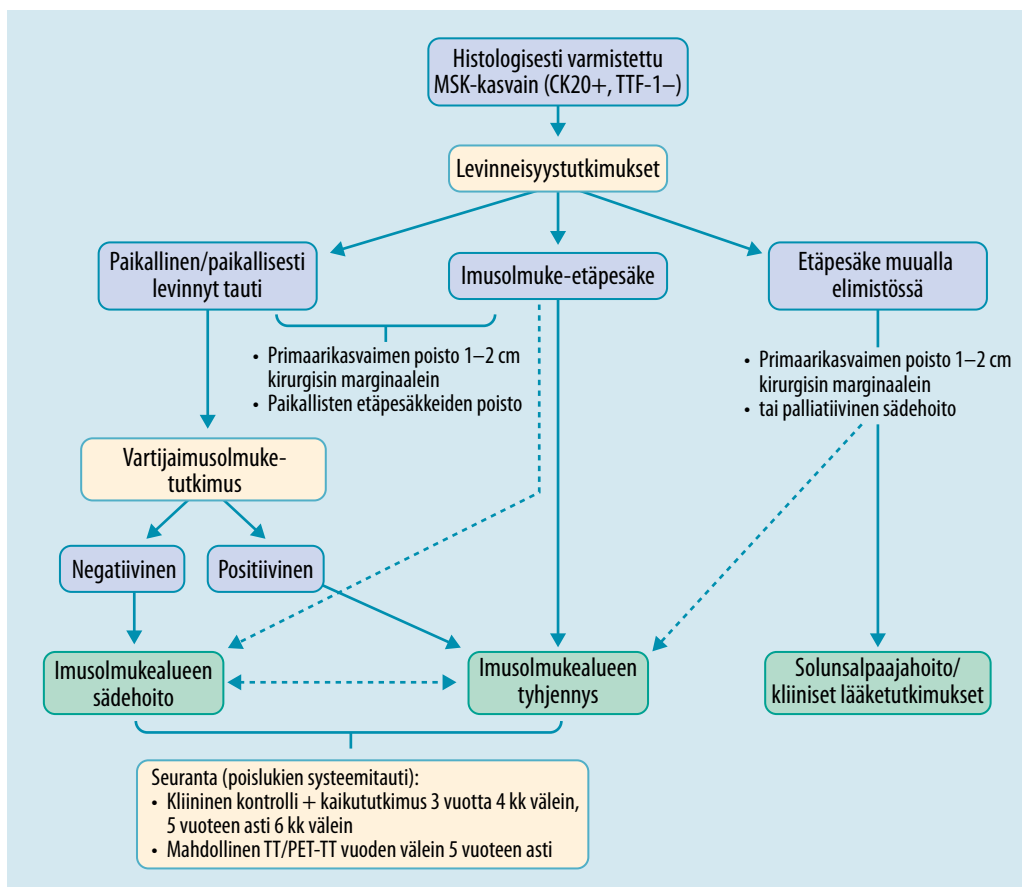
MSK:n vuosittainen ilmaantuvuus vaihtelee välillä 0,11–0,6/100 000 (12). Suomessa ilmaantuvuus on noin 0,12/100 000 henkilövuotta (13), eli vuosittain diagnosoidaan 6–10 uutta MSK-tapausta. Ilmaantuvuus on suurentunut immunosuppressoiduilla potilailla jopa 66-kertaiseksi normaaliväestöön verrattuna (14). Viimeisten vuosikymmenien aikana MSK:n ilmaantuvuus on noussut huomattavasti maailmanlaajuisesti. Syynä pidetään parantunutta diagnostiikkaa ja tietoisuuden kasvamista. Muita ilmaantuvuuden lisääntymiseen johtavia tekijöitä ovat muun muassa väestön ikääntyminen ja virusinfektioille altistavien tekijöiden, kuten immunosuppression, lisääntyminen (12,15). Vaikka itse syöpä on harvinainen, on MPV-infektio yleinen – IgG-luokan vasta-aineita on todettavissa jo pienillä lapsilla (16) ja jopa 59 %:lla vanhuksista (17).

MSK on noin sata kertaa harvinaisempi kuin melanooma, mutta sen ennuste on huomattavasti melanoomaa huonompi. MSK-kasvaimet kasvavat nopeasti ja uusiutuvat usein paikallisesti. Keskimääräinen elinaika etäpesäkkeiden toteamisesta on noin yhdeksän kuukautta (18). Kun huomioidaan kasvaimen koko ja levinnei-

syys, valtaosalla potilaista on kuitenkin suhteellisen hyvä viisivuotisenennuste (**TAULUKKO**). Jos kasvain on diagnoosihetkellä läpimitaltaan alle kaksi senttimetriä, eikä taudin todeta levinneen imusolmukkeisiin, on potilaista viiden vuoden kuluttua elossa 70–90 %. Huonoon ennusteeseen liitetään miessukupuoli, iäkkäys (19), kasvaimen suuri koko ja immunosuppressio (20). Merkittävin yksittäinen ennustetekijä on taudin leviäminen imusolmukkeisiin (13,15), minkä vuoksi taudin levinneisyysluokitteluun on otettu mukaan vartijaimusolmuketutkimus (**TAULUKKO**).

Merkelinsolukarsinooman diagnostiikka, hoito ja seuranta

Kansainväliseen konsensuskseen pääseminen MSK:n hoitoon liittyvistä kysymyksistä on ollut hankalaa pienten potilasmäärien vuoksi. Euroopan dermatologinen foorumi (EDF), Euroopan dermatologinen yhdistys (EADO) ja Euroopan syöpätutkimuksen- ja hoidon organisaatio (EORTC) kokosivat asiantuntijaryhmän, joka julkaisi vuonna 2015 ensimmäisen eurooppalaisen suosituksen MSK:n diagnostiikasta ja



KUVA 1. Merkelinsolukarsinooman hoitokaavio.

hoidosta (21). Seuraava ohjeistus nojaa yleiseurooppalaiseen suositukseen pyrkien huomioimaan uusimman kehityksen ja Suomessa vakiintuneet käytännöt (KUVA 1).

Diagnoosi

MSK on yleensä nopeasti ilmestynvä, alkuvaiheissaan erehdyttävästi hyvänlaatuisen näköinen ihomuutos tyypillisesti pään ja kaulan alueella (noin 50 %) tai raajoissa (30–40 %) (12,13). Tunnusomaisinta MSK:lle on, että se kasvaa hyvin nopeasti. Pienestä ihonpystä tulee muutamassa kuukaudessa kookas kasvain, jonka pinta on punertava tai vaalean violetti, sekä usein ulseroitunut ja herkästi verta vuotava (KUVA 2). Heath kumppaneineen loi vuonna 2008 195:n MSK-tapauksen pohjalta akronyyymi-muistisäännön 'AEIOU' (asymptomatic/lack of tenderness, expanding rapidly,

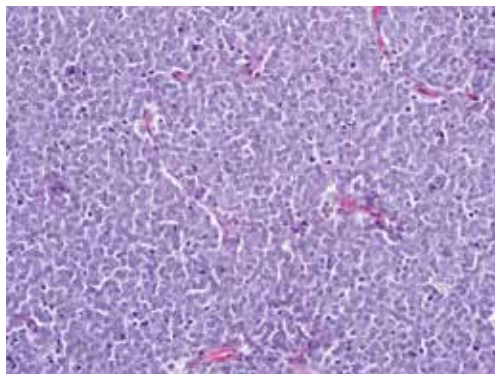
immune suppression, older than 50 years, and ultraviolet-exposed site on a person with fair skin) (22), joka on saavuttanut jonkin verran suosiota, muttei ole levinnyt yleislääkäritasolle.

Hoidon perusta on aina histologinen diagnoosi, johon pyritään pääsemään mahdollisimman nopeasti. Jos muutos on pieni, se voidaan poistaa kokonaan näytteeksi pienellä tervekudsmarginaalilla perusterveydenhuollossa. Kookkaasta kasvaimesta voi ottaa veneviilto-biopsian. Mikäli muutos taas sijaitsee vaikkapa kasvojen alueella tai on kooltaan suuri ja kliinisesti selvästi pahanlaatuisen, voidaan koepala ottaa lähetteen perusteella erikoissairaanhoidossa. PAD-pyyntö ja erikoissairaanhoidon lähete tulee tehdä kiireellisinä.

MSK on histologisesti pienisoluisia, monotonista kasvainsolukkoa, jossa todetaan runsaasti



KUVA 2. Kaksi tyypillisen näköistä merkelinsolukarsinooman kasvainta. Kasvaimen pinta on ulseroitunut ja väriltään punertava. Kasvaimet ovat selvästi syöpäkasvaimia.



KUVA 3. Hematoksyliini-eosiinivärijäykseällä todetaan melko monotoninen solukuva, solut ovat pieniä, ja mitooseja todetaan useita. Alkuperäinen suurennos 400-kertainen.

mitooseja (**KUVA 3**). Diagnoosi vahvistetaan immunohistokemiallisesti: yli 95 % MSK-kasvaimista on CK-20-positiivisia ja TTF-1-negatiivisia. Tyypillinen histologinen kuva yhdistettynä CK-20-positiivisuuteen ja TTF-1-negatiivisuuteen riittävät MSK:n diagnoosiin. Hankaissa tapauksissa voidaan hyödyntää muita neuraalisia, endokriinisiä ja endotelialisia markkereita, joiden käyttö ei kuitenkaan ole vakiintunutta (21). Patologin lausunnossa tulisi ottaa kantaa kasvaimen kokoon, invaasiosyvyyteen ja kirurgisiin marginaaleihin.

Levinneyystutkimukset

Kun MSK-diagnoosi varmistuu, potilas tulee lähettää jatkohoitoon ihosyöpiin perehtyneeseen kirurgiseen yksikköön, jolla on kokemusta vartijaimusolmuketutkimuksista.

Preoperatiivisessa levinneyssuokittelussa tutkitaan kliinisesti koko iho ja tunnustellaan imusolmukealueet. Jos herää epäily leviämisestä imusolmukkeisiin, varmistetaan tilanne kaikukuvauksella. Se soveltuu hyvin primaariselvittelyksi kajoamattoman luonteensa vuoksi. Koko vartalon PET-TT suositellaan jatkotutkimuksena tavallisesti kaikille potilaille, joille levinneysselvittelyt ovat mielekkäitä. Eniten tutkittu menetelmä on koko kehon aineenvaihdunnan FDG-PET-TT, jonka negatiivinen ennustearvo on tavanomaista varjoainetehosteista tietokonekuvantamista parempi (23).

Vartijaimusolmuketutkimusta suositellaan kasvaimen koosta riippumatta aina, vaikka ei olisi havaittu kliinistä tai radiologista leviämistä imusolmukkeisiin tai systeemisesti. Sen avulla päästään parempaan paikalliseen taudinhallintaan, mutta vaikutusta kokonaisennusteeseen ei ole pystytty osoittamaan. Vartijaimusolmuketutkimuksen toteutuksessa noudatetaan Suomessa yleensä melanoomasta tuttua protokollaa. Vartijaimusolmukkeiden määrä ja sijainti selvitetään alustavasti gammakuvausella saatavan imusolmukekartan avulla. Primaarikasvaimen tai sen arven ympärille verinahkaan ruiskutetaan radioaktiivisella aineella leimattua nanokolloidia. Primaarikasvaimen tai sen arven laajan poistoleikkauksen yhteydessä imusolmukkeet tunnistetaan käsikäyttöisellä säteilydetektorilla ja poistetaan näytteeksi. Vartijaimusolmukkeista tehdään samat immunohistokemialliset värjäykset kuin primaarikasvaimesta.

Hoito

Paikallinen tauti. Kasvain tai sen poistoarpi poistetaan 1–2 cm:n kliinisin marginaalein ja syvyysuuntaan luonnolliseen marginaaliin kuten lihaskalvoon saakka. Histologisella tutkimuksella varmistetaan, että marginaalit ovat puhtaat. Jos näin ei ole, lisäleikkaus on aiheellinen. Liitännäissädehoitoa suositellaan kaikissa paikallisissa MSK-tapauksissa. Liitännäissädehoito edistää taudin paikalliskontrollia, mutta sen hyötyä kokonaiselviämässä ei ole osoitettu (24). Yleinen annossuositus on 50 Gy paikallisesti primaarikasvaimen alueelle ja harkinnan mukaan 50 Gy puhtaalle vartijaimusol-

mukealueelle (21). Sätehoitokäytännöissä on yksiköiden välisiä ja potilaskohtaisia eroja.

Paikallisesti levinnyt tauti. Satelliitit ja in transit -metastaasit primaarikasvaimen ympärillä poistetaan kirurgisesti. Sätehoito yksin tai yhdistettynä kemoterapiaan voi olla vaihtoehto, jos kirurginen hoito ei tule kyseeseen (21). Elektrokemoterapia on uusi hoito, josta on raportoitu olevan hyötyä paikallisesti levinneen MSK:n hoidossa (25,26). Isoloitu hyperterminen raajaperfuusio on tuottanut yksittäisissä tapauksissa lupaavia tuloksia, kun vaihtoehtona on ollut raajan amputaatio (27).

Imusolmukkeisiin levinnyt tauti. Preoperatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa herännyt epäily imusolmuke-etäpesäkkeestä varmennetaan kaikukuvaohjatulla biopsialla. Sekä kuvantamistutkimuksin että vartijaimusolmuketutkimuksessa havaitut imusolmuke-etäpesäkkeet tulisi hoitaa imusolmukealueen tyhjennysleikkauksella (21). Toistaiseksi siis myös mikro-metastaasit vartijaimusolmukkeessa indisoivat koko imusolmukealueen tyhjennysleikkauksen, sillä aiheesta ei ole tehty eteneviä tutkimuksia. Imusolmukealueen tyhjennysleikkaus tehdään samassa yhteydessä kuin kasvaimen tai sen arven poistoleikkaus, kun kyseessä ovat kliinisesti tai kuvantaen ennen leikkausta havaitut etäpesäkkeet.

Imusolmukealueen tyhjennysleikkauksen jälkeistä rutiinisätehoitoa ei suositella. Lähes 7 000 MSK-potilasta käsittävässä tutkimuksessa havaittiin, ettei sätehoito tuonut selviämistä, jos potilaalla oli imusolmukkeeseen levinnyt eli kolmannen levinneisyysasteen tauti (28). Poikkeuksen sääntöön tekevät ekstrakapsulaariset etäpesäkkeet, joiden kohdalla suositellaan sädehoidon harkitsemista moniammatillisesti (21).

Metastasoitunut tauti. Etäpesäkkeistä MSK:ta hoidettiin pitkään muiden neuroendokriinisten syöpien tapaan sisplatiinin, karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmällä tai doksorubiinilla, joskaan niillä ei saatu aikaan ennusteellista hyötyä (29). MSK:n hoito mullistui keväällä 2017, kun Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen FDA hyväksyi PD-L1:n estäjän avelumabin metastasoituneen taudin hoitoon yli 12-vuotiaille MSK-potilaille. Euroopan lääkevirasto on esittänyt avelumabin hyväk-

Ydinasiat

- ▶ Merkelinsolukarsinooma on harvinainen ihosyöpä, jonka ennuste on melanoomaa huonompi.
- ▶ Merkelin solun polyoomavirusinfektio aiheuttaa suurimman osan merkelinsolukarsinoomista.
- ▶ Kasvaimet voidaan jakaa Merkelin solun polyoomaviruspositiivisiin ja -negatiivisiin kasvaimiin, joiden solubiologia ja kliininen käyttäytyminen eroavat toisistaan.
- ▶ PD-L1-vasta-aine avelumabi on ensimmäinen FDA:n hyväksymä lääke metastaatisen merkelinsolukarsinooman hoitoon.

syntää metastaatista MSK:n käyttöaiheeksi Euroopan komissiolle, ja päätöksen odotetaan valmistuvan loppuvuodesta 2017. Toistaiseksi metastasoitunutta MSK:ta sairastavat potilaat ohjeistetaan eurooppalaisen suosituksen mukaan osallistumaan kliinisiin lääketutkimuksiin, joissa suomalaisia sairaaloita ei kuitenkaan ole tällä hetkellä mukana.

Seuranta

Taudin seurannasta on vain vähän tutkimustietoa, eikä optimaalisesta protokollasta voi antaa näyttöön perustuvaa suositusta. Kun tauti on paikallinen tai vain imusolmukkeisiin levinnyt ja hoidettu kirurgisesti, potilaita suositetaan seuraamaan kliinisesti ja imusolmukealueen kaikukuvausella neljän kuukauden välein kolme ensimmäistä vuotta, ja sitten kuuden kuukauden välein viiteen vuoteen saakka (KUVA 1). Tiheällä seurannalla pyritään tunnistamaan kirurgisesti hoidettavat imusolmuke-etäpesäkkeet mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, vaikkei ennustehyötyä imusolmukealuetyhjennyksistä ole toistaiseksi todennettu (21). Tietokonetomografiaa tai FDG-PET-TT:tä suositellaan harkittavaksi kerran vuodessa viiden vuoden ajan. Seuranta suunnitellaan moniammatillisena yhteistyönä. Kvantamistutkimusten hyödyntämiseen vaikuttavat MSK:n

ennustetekijöiden lisäksi potilaan yleisvointi ja muut perussairaudet. Potilaat ovat usein huonokuntoisia vanhuksia ja hoitomahdollisuudet etäispesäkkeisessä MSK:ssa rajalliset.

Tulevaisuuden näkymiä

Levinneen MSK:n hoito elää suurien innovaatioiden aikaa. MSK-kasvaimen immuunogenisuutta pyritään hyödyntämään T-solujen toimintaa tehostavilla biologisilla lääkkeillä joko yksinään tai yhdistettynä kemoterapiaan. Interleukiini-12:ta sisältävä DNA-plasmidirokote on edennyt Yhdysvalloissa toisen vaiheen klinisiin lääketutkimuksiin. Suurella toisen vaiheen kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa levinnyttä MSK:ta hoidetaan systeemisen interleukiini 2:n ja paklitakselin yhdistelmällä. Edelläkävijöinä kulkevat kuitenkin levinneen melanooman hoidossa jo asemansa vakiinnuttaneet PD-1/PD-L1-signaalintipolun estäjät. Avelumabin lisäksi PD-1-vasta-aine pembrolitsumabista on jo raportoitu vastetta taudinkulkuun (30,31). Metastasoituneen melanooman hoidossa hyväksytty CTLA-4:n estäjä ipilimumabi on edennyt toisen vaiheen kliiniseen lääketutkimukseen myös MSK:n hoidossa.

MSK-kasvainten koko genomin kattavissa transkriptioanalyysseissä on paikannettu poten-

tiaalisia signaaliereittejä, joihin lääkehoito voidaan kohdentaa (32,33). Toistaiseksi ei ole kuitenkaan löydetty yhtä ainoaa kasvaimen kehitykselle elintärkeää polkua, joten tehokasta kohdennettua hoitoa odotetaan yhä. Tyrosiini-kinaasinestäjiä ja PI3K/mTOR-reitin estäjiä kokeillaan paraikaa ensimmäisen ja toisen vaiheen lääketutkimuksissa (34).

Lopuksi

MSK:n poikkeuksellinen virusetiologia mahdollistaa uudenlaisia virusta vastaan kohdennettuja hoitomuotoja. Virusinfektion tartuntamekanismi on yhä epäselvä, mutta virusspesifisten vasta-aineiden ja kasvaimen sisäisten virusta tunnistavien valkosolujen määrän on todettu korreloivan MSK:n myönteiseen ennusteeseen. MPV-rokotteita on kokeiltu solu- ja eläinmallitasolla viruksen kapseliproteiineilla ja tuumoriantigeeneilla (35,36). Meneillään olevassa kansainvälisessä ensimmäisen ja toisen vaiheen kliinisessä lääkekokeessa autologisilla virusspesifisillä CD8⁺-T-solusiirroilla on saatu objektiivinen vaste levinneen MSK:n hoidossa (37). Saatamme jo muutaman vuoden kuluessa päästä todistamaan, miten syövän alkutekijää opitaan hyödyntämään sen suurimpana heikkoutena. ■

* * *

Kiitämme Micaela Hernbergiä Husin onkologian klinikasta avusta hoitokaavion koostamisessa.

SUMMARY

Merkel cell carcinoma – what's new?

Merkel cell carcinoma is a rare neuroendocrine skin cancer identified in the 1970s. Its incidence has increased considerably over the last decades – due to increased awareness and progress in diagnostics. Overrepresentation of this cancer in immunosuppressed patients led to the identification of the Merkel cell polyomavirus in 2008. The causative role of the virus in cancer oncogenesis is generally accepted, and it is the most recent cancer virus identified. Enthusiastic research following the detection of the virus has led to drastic increase in the understanding of the pathogenetic mechanisms and behavior of Merkel cell carcinoma. The clinical course of Merkel cell carcinoma is even more aggressive than that of melanoma. The rarity of this carcinoma has hampered the creation of guidelines for treatment, and regarding disease monitoring and treatment, more evidence is needed on their survival effect. In recent years significant milestones have been achieved in the treatment of Merkel cell carcinoma. In 2010, examination of the sentinel lymph nodes was included in the staging. In 2015, the first European treatment recommendation was published, and in spring 2017, the FDA approved PD-L1 inhibitor avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma.

KIRJALLISUUTTA

1. Tokar C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Derm* 1972;105:107–10.
2. Brown JA, Smoller BR. Merkel cell carcinoma: what is it, what will it do and where will it go? What role should the pathologist play in reporting this information? *J Cutan Pathol* 2009;36:924–7.
3. Van Keymeulen A, Mascré G, Youseff KK, ym. Epidermal progenitors give rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis. *J Cell Biol* 2009;187:91–100.
4. Kolhe R, Reid MD, Lee JR, ym. Immunohistochemical expression of PAX5 and TdT by Merkel cell carcinoma and pulmonary small cell carcinoma: a potential diagnostic pitfall but useful discriminatory marker. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:14–7.
5. Agostinelli C, Sabatini E, Gjørret JO, ym. Characterization of a new monoclonal antibody against PAX5/BASP in 1525 paraffin-embedded human and animal tissue samples. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:561–72.
6. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, ym. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet* 2002;359:497–8.
7. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999;68:1717–21.
8. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096–100.
9. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, ym. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:938–45.
10. Waltari M, Sihto H, Kukko H, ym. Association of Merkel cell polyomavirus infection with tumor p53, KIT, stem cell factor, PDGFR- α and survival in Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer* 2011;129:619–28.
11. Veija T, Sarhadi VK, Koljonen V, ym. Hot-spot mutations in polyomavirus positive and negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Genet* 2016;209:30–5.
12. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, ym. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 2010;37:20–7.
13. Kukko H, Böhlting T, Koljonen V, ym. Merkel cell carcinoma – a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *Eur J Cancer* 2012;48:737–42.
14. Koljonen V, Sahl H, Böhlting T, ym. Post-transplant Merkel cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2016;96:442–7.
15. Agelli M, Clegg LX, Becker JC, ym. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2010;34:14–37.
16. Chen T, Hedman L, Mattila PS, ym. Serological evidence of Merkel cell polyomavirus primary infections in childhood. *J Clin Virol* 2011;50:125–9.
17. Sadeghi M, Aronen M, Chen T, ym. Merkel cell polyomavirus and trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus DNAs and antibodies in blood among the elderly. *BMC Infect Dis* 2012;12:383.
18. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, ym. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:751–61.
19. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, ym. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:425–32.
20. Jouary T, Kubica E, Dalle S, ym. Sentinel node status and immunosuppression: recurrence factors in localized Merkel cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2015;95:835–40.
21. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, ym. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:2396–403.
22. Heath M, Jaimes N, Lemos B, ym. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:375–81.
23. Duncan J R, Carr D, Kaffenberger BH. The utility of positron emission tomography with and without computed tomography in patients with nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:186–96.
24. Jouary T, Leyral C, Dreno B, ym. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol* 2012;23:1074–80.
25. Curatolo P, Rotunno R, Miraglia E, ym. Complete remission of Merkel cell carcinoma treated with electrochemotherapy and etoposide. *G Ital Dermatol Venereol* 2013;148:310–1.
26. Scelsi D, Mevio N, Bertino G, ym. Electrochemotherapy as a new therapeutic strategy in advanced Merkel cell carcinoma of head and neck region. *Radiol Oncol* 2013;47:366–9.
27. Zeitouni NC, Giordano CN, Kane JM. In-transit merkel cell carcinoma treated with isolated limb perfusion or isolated limb infusion: a case series of 12 patients. *Dermatol Surg* 2011;37:357–64.
28. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, ym. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases from the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2016;108. DOI: 10.1093/jnci/djw042.
29. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, ym. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2014;150:716–23.
30. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, ym. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1374–85.
31. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, ym. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:2542–52.
32. Harms PW, Patel RM, Verhaegen ME, ym. Distinct gene expression profiles of viral and nonviral-associated merkel cell carcinoma revealed by transcriptome analysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:936–45.
33. Mouchet N, Coquart N, Lebonvallet N, ym. Comparative transcriptional profiling of human Merkel cells and Merkel cell carcinoma. *Exp Dermatol* 2014;23:928–30.
34. Kannan A, Lin Z, Shao Q, ym. Dual mTOR inhibitor MLN0128 suppresses Merkel cell carcinoma (MCC) xenograft tumor growth. *Oncotarget* 2016;7:6576–92.
35. Touze A, Le Bidre E, Laude H, ym. High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin Oncol* 2011;29:1612–9.
36. Zeng Q, Gomez BP, Viscidi RP, ym. Development of a DNA vaccine targeting Merkel cell polyomavirus. *Vaccine* 2012;30:1322–9.
37. Chapuis AG, Afanasiev OK, Iyer JG, ym. Regression of metastatic Merkel cell carcinoma following transfer of polyomavirus-specific T cells and therapies capable of re-inducing HLA class-I. *Cancer Immunol Res* 2014;2:27–36.

HELKA SAHI, LKT, erikoistuva lääkäri

Ihotautien, allergologian ja sukupuolitautien klinikka, Helsingin yliopisto ja HUS, Iho- ja allergiasairaala

TOM BÖHLING, professori

Patologia, Helsingin yliopisto ja HUSLAB

VIRVE KOLJONEN, dosentti, erikoislääkäri

Helsingin yliopisto ja HUS, Töölön sairaala, plastiikkakirurgian klinikka

SIDONNAISUUDET

Helka Sahl: Ei sidonnaisuuksia

Tom Böhlting: Luentopalkkio (Merck)

Virve Koljonen: Luentopalkkio (Merck)